

## Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	314R Ravimi trastuzumabemtansiin lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoteraapiakuur
<b>Taotluse number</b>	1070

### 1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Taotluse aluseks on trastuzumabemtansiin; TDM-1 (Kadcyla) lisamine patsientide ravile, kel tegemist HER2+ lokaalselt kaugelarenenud või metastaseerunud rinnanäärmevähiga ning kes on varasemalt saanud ravi trastuzumabi ja/või taksaaniga. Teenuse osutamise näidustused on asjakohased ja põhjendatud.

### 2. Tõendus põhise

#### 2.1. kliiniliste uuringute järgi:

Taotluses on esitatud usaldusväärse (kvaliteet B), häid uuringutavasid jälgiva III faasi rahvusvahelise, randomiseeritud, avatud uuringu andmed[1]. Taotluse nõrkuseks võib lugeda fakti, et esitatud vaid 1 uuringu andmed. On raporteeritud lisaks vähemalt 1 III faasi randomiseeritud uuringu tulemused[2], mille andmed siinkohal tabelisse ka lisatud.

<i>J r k n r.</i>	<i>Uuri ngu autor i(te) nime d</i>	<i>Uuri ngu kvali teet<sup>1</sup></i>	<i>Uuringus se hõlmatud isikute arv ja lühiseloo mustus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(e d), mida mõõdeti/ hinnati</i>	<i>Alternatii v(id) millega võrreldi</i>	<i>Jälgi mise perio d</i>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
<i>1</i>	<i>S.Ver ma, D. Miles , D. Gian ni et al</i>	<i>B</i>	<i>N=991; HER2- positiivne mittereset seeritav, lokaalselt levinud või metastaati line rinnavähk mis on progressse</i>	<i>Trastuzumab emtansiin monoravi HER2- positiivse mitteresetsee ritava, lokaalselt levinud või metastaatilis e rinnavähi patsientidel, kes on</i>	<i>Progressio onivaba elulemus (PFS), mida hindas sõltumatu komitee ja üldine elulemus (OS)</i>	<i>Progressio onivaba elulemus (PFS), mida hindas uurija; üldine ravivastus (ORR); ravivastus e kestvus (DoR);</i>	<i>lapatinib + capecitabi n</i>	<i>Veebr uar 2009 – juuli 2012</i>

<sup>1</sup> Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõendus põhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõendus põhise on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

			<i>erunud peale ravi trastuzumabi ja taksaaniga või 6 kuu jooksul peale adjuvantravi lõppu tastuzumabi</i>	<i>progresseerunud peale ravi trastuzumabi ja taksaaniga või 6 kuu jooksul peale adjuvantravi lõppu tastuzumabi</i>		<i>aeg ravi ebaõnnestumiseni; aeg sümptomite tekkeni ja kliinilise kasu määr</i>		
2	I.E Krop, S-B. Kim, A. Gonzalez-Martín	B	N=602 HER2-positiivne mitteopreaabelne, lokaalselt levinud, taastekkinud või metastaatilise rinnavähi, mida oli ravitud nii trastuzumabi kui lapatinibiga metastaatilises settingus ja taksaaniga mistahes settingus ja uurija poolt diagnoosida haiguse progressioon peale nimetatud raviridaside	Trastuzumab emtansiin monoravi HER2-positiivse mitteresetseeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi patsientidel, kes on progresseerunud peale ravi trastuzumabi ja taksaaniga või 6 kuu jooksul peale adjuvantravi lõppu tastuzumabi	Progressioonivaba elulemus (PFS), mida hindas uurija ja üldine elulemus (OS)	üldine ravivastus (ORR), mida hindas uurija ja ohutus	Uurija poolt valitud keemiaravi monoravi, hormoonravi hormoonretseptor-positiivsetele kas monoravi või kombinatsioonide keemiaraviga või anti-HER2 ravi (monoravi- või kaksikravina, kombinatsioonide keemiat või hormoonraviga)	September 2011 – veebruar 2013

## 2.2. ravijuhiste järgi;

Taotluses on katvalt esitatud peamised rahvusvaheliselt aktsepteeritud ravijuhised milledesse tulenevalt publitseeritud uuringutulemuste andmeist on nimetatud ravim sisse kantud. Neis ravijuhistes on Trastuzumabemtansiin monoravi esitatud HER2 positiivse rinnavähi metastaatilise rinnavähi 2. rea ravis (taotluse sisu) samuti ka haigetele, kel protsess progresseerunud 6- 12 kuu jooksul peale adjuvantravi lõppu.

## 2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Taotluses on esitatud asjakohaselt EMILIA uuringu olulisemad näitajad tervisele-progressioonivaba ning üldise elulemuse kasu saavutamise määrad. Lisatud siinkohal ka teise III faasi randomiseeritud uuringu (TH3RESA) tulemused[2].

### EMILIA uuringu tulemused:

Trastuzumabemtansiini rühmas saavutati:

- **3,2 kuud** parem **progressioonivaba elulemus** (9,6 vs 6,4 kuud; HR=0,65 (95% CI: 0,549-0,771); p<0,0001) ja
- **5,8 kuud** parem **üldine elulemus** (30,9 vs 25,1 kuud; HR=0,682 (95% CI: 0,548-0,849); p<0,0006).

Trastuzumabemtansiiniga vähenes surma risk 32%.

1-aasta elulemuse määr trastuzumabemtansiini rühmas 85,2% võrreldes 78,4% kontrollrühmas ja 2-aasta elulemuse määr vastavalt 64,7% ja 51,8%.

Trastuzumabemtansiini rühmas paranes **üldise ravivastuse määr** (ORR) statistiliselt oluliselt: **12,7% võrra** (95% CI: 6,0-19,4; p<0,001).

**Ravivastuse kestvuse** (DoR) mediaan trastuzumabemtansiiniga oli kaks korda pikem kui kontrollrühmas (6,5 vs **12,6 kuud**).

### TH3RESA uuringu tulemused:

- **3,0 kuud** parem **progressioonivaba elulemus** (6,3 vs 3,3 kuud; HR=0,528 (95% CI: 0,422-0,661); p<0,0001) ja
- **Üldise elulemuse osas trend paremuse poole** –NOT reached vs 14,9 kuud (N:B! Tegemist „cross-over“ uuringuga (HR=0,552 (95% CI: 0,369-0,826); p<0,0034).

Nimetatud tulemusnäitajad on asjakohased ning kliiniliselt olulised.

## 2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Taotluses väljatoodud EMILIA uuringu kõrvaltoimed ja tüsistused on asjakohased. Etteheitenäitajad taotlusele võiks tuua, et ei ole esitatud TH3RESA uuringu andmeid. TH3RESA uuringus raporteeriti kõrvaltoimeid trastuzumabemtansiiniga 93,5% ja kontrollrühmas 88,6% patsientidest. 3.-5. astme kõrvaltoimeid esines vastavalt 32,3% ja 43,5% patsientidest. Ravi lõpetati kõrvaltoimete tõttu trastuzumabemtansiini rühmas 6,7% ja kontrollrühmas 10,9% [2]

Vt. Tabel. 1- EMILIA, 2- TH3RESA

<b>P tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>3.2. Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused</b>	<b>Taotletav teenus - trastuzumabemtansiin monoravi</b>	<b>Alternatiiv 1 – lapatinib + capecitabin 2 – uurija poolt valitud raviskeem</b>
1	diarröa	14,9%	75,6%

1	iiveldus	33,7%	39,1%
1	primaarne palmaar-plantaar erütrodeesia	0,2%	57,2%
1	neutropeenia	5,5%	6,6%
1	oksendamine	13,3%	22,7%
1	mukosiit	6,3%	18,2%
1	väsimus	27,8%	23,2%
1	trombotsütopeenia	27,3%	2%
1	AST tõus	20,4%	7,6%
1	ALT tõus	16,1%	7,2%
2	diarröa	10%	22%
2	kõhuvalu	6%	13%
2	AST tõus	8%	5%
2	väsimus	27%	25%
2	asteenia	16%	16%
2	düspnoe	10%	9%
2	tselluliit	1%	3%
2	kopsutrombemboolia	<1%	2%
2	neutropeenia	5%	22%
2	febriilne neutropeenia	<1%	4%
2	aneemia	9%	10%
2	leukopeenia	<1%	6%
2	trombotsütopeenia	15%	3%

#### 2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Kuna teenuse kasutamise näidustused on väga selgepiirilised ja üheselt arusaadavad puudub oht teenuse väär-, ala- ja liigkasutuseks, nimetatud aspekt on ka taotluses asjakohaselt käsitletud

#### 3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Taotluses on adekvaatselt välja toodud, et sisuliselt ainsad tõendus põhised alternatiivid oleks kombinatsioon lapatinib+ capecitabin või lapatinib+ trastuzumab. Nimetatud ravid ei ole Eestis rahastatud. Seega ainsaks alternatiiviks jääb metastaatilise, HER2+ rinnavähi 2.-3. ravireas keemiaravi.

#### 4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Taotluses on asjakohaselt esitatud.

#### 5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta nii maailmapraktikas kui ka Eestis on korrektsed ja asjakohased. Kasutuskogemust on piiranud majanduslikud põhjused (ei ole kõigis Euroopa riikides veel kättesaadav) , ravimi efektiivsuse ja ohutuse osas kahtlusi ei ole publitseeritud.

#### 6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Ravimit manustatakse intravenoosselt. Infusiooni aeg 30-90 minutit.

#### 7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Eesti teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos on adekvaatsed.

#### 8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära mõju ravitulemustele ei ole uuringud näidanud.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. teenuse osutaja;

Loetelu teenuse võimalike osutajate kohta (spetsialiseerunud osakond ja koolitatud personal) on asjakohane.

- 9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

vt. punkt 9.1

- 9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

vt. punkt 9.1

Taotletava teenuse kautuselevõtt ei nõua personali eraldi väljaõpet.

- 9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks vajalik on Eestis tagatud ning see on ka taotluses ära toodud.

- 9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Teenuse osutajate töökorraldus ning tase tagavad rakendatava teenuse kvaliteetse osutamise ning selleläbi ka võimalikult hea ravitulemuse.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Tegemist on olemasolevale teenusele lisanduva kolmanda ravimiga, mis ei asenda teenust. Haiguse progressioonija pikenemine pikendab ka ravi kestvust.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus;

Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus on asja- ja ajakohane ega erine teiste bioloogiliste ravimite manustamisest.

## 12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Ravimi trastuzumabemtansiin lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoteraapiakuur	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoteraapia Ühing	
<b>Teenuse tõendus põhisisu taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga</b>	<b>Tõendus põhisisu - B</b> PFS kasu 3,0-3,2 kuud	

	OS kasu 5,8 kuud	
<b>Senine praktika Eestis</b>	puudub	
<b>Vajadus</b>	20 patsienti aastas	
<b>Muud asjaolud</b>	Ei ole	
<b>Kohaldamise tingimuste lisamine</b>	Ei ole	

13. Kasutatud kirjandus

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	
<b>Taotluse number</b>	

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus;
  2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega
    - 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega
    - 2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused
    - 2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega
    - 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta
  3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;
  4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;
  5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud
  6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.
  7. Kokkuvõte
- Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>		
<b>Ettepaneku esitaja</b>		
<b>Teenuse alternatiivid</b>		
<b>Kulutõhusus</b>		
<b>Omaosalus</b>		
<b>Vajadus</b>		
<b>Teenuse piirhind</b>		
<b>Kohaldamise tingimused</b>		
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>		
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>		

8. Kasutatud kirjandus

**Hinnang ühiskonnale vajalikkuse ja riigi tervishoiupoliitikaga kooskõla kohta**

taotlus nr	<i>Taotlus nimetus</i>	teenuse vastavus tervishoiu arengukavadele	kindlustatud isikute omaosaluse kohaldamise lubatavus teenuse eest tasumisel lähtudes „Ravikindlustuse seaduse“ § 31 lõikes 3 sätestatud tingimustest	teenuse vastavus Eestis aktsepteeritud eetikaprincipidele	teenuse osutamiseks vajaliku infrastruktuuri olemasolu jätkusutlikkuse ja kvaliteedi tagamiseks;	teenuse võimalik mõju töötajate väljaõppele ja koolitusvajadusele ning loetelu muutmise ettepanekus esitatulolulus eriala arengu seisukohalt.			teenuse tervishoiu poliitiline prioriteetsus	Märkuseid
		<i>vastab/ei vasta tervishoiu arengukavadele</i>	<i>saab/ei saarakendada omaosalust</i>	<i>vastab/ei vasta eetikaprincipidele</i>	<i>osutamiseks infrastruktuur on/ei ole olemas</i>	<i>nõuab/ei nõua tervishoiutöötajate täiendavat väljaõpet</i>	<i>mõjutab/ei mõjuta tervishoiutöötajate koolitust ellimust</i>	<i>oluline/väheoluline eriala arengu seisukohalt</i>	<i>prioriteetne/vajalik/või vajalikkus kaheldav</i>	

1. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 367: 1783-1791.
2. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 689-699.